

REC'D PCT/PTO 22 APR 2003

PCT/EP 03 / 117 87

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

25 NOV 2003

10/532348

EP 03 / 117 87



REC'D 11 DEC 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 49 929.2

Anmeldetag: 26. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: INFAI Institut für biomedizinische Analytik
und NMR-Imaging GmbH, Bochum/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung

IPC: A 61 B, G 01 N

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 13. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoß

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung durch orale Applikation einer Testsubstanz und Messung der Verweilzeit im Magen.

Der bisherige sogenannte "Goldstandard" dieser Bestimmung besteht darin, dass dem Patienten ein ^{99m}Tc -Eiweiskolloid oral appliziert wird, woraufhin durch Radioscintigraphie festgestellt wird, wo sich dieses radioaktive Isotop befindet.

Dieser Test führt zu einer an sich unerwünschten radioaktiven Belastung der zu untersuchenden Person, so dass bisher auf eine Validierung der Testergebnisse bei der gleichen Person unter gleichen Bedingungen verzichtet wurde. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Verweilzeit auch bei Gesunden erheblichen Schwankungen unterworfen ist, die unter anderem auch erklärt werden können durch die unterschiedliche Form des Magens. Weiterhin führen bereits stärkere Bewegungen des Körpers zu einer Veränderung der Position des radioaktiven Markers und dabei zu falschen Ergebnissen.

Untersuchungen der Geschwindigkeit der Magenentleerung mit dem Salz der ^{14}C -Octansäure und ^{13}C -Octansäure mit einer Teilmahlzeit hat zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen geführt, die vor allem auch erhebliche Abweichungen aufwiesen, von den Werten, die nach dem "Goldstandard" ermittelt worden sind. Als Testmahlzeit wurde dabei die ^{14}C -Octansäure oder ^{13}C -Octansäure als Salz in einem Omeletteig eingerührt und dann gebacken, wobei man davon ausging, dass ein solches Omelett bei gesunden Patienten innerhalb einer relativ kurzen Zeit soweit angedaut ist, dass es im Duodenum absorbiert wird; vgl. Ghoo et

Da noch immer das Bedürfnis nach einem einfachen und für den Patienten weniger belastenden Bestimmungsverfahren zur Bestimmung der Magenentleerung besteht, wurden jetzt weitere eingehende Untersuchungen durchgeführt, die zwar zu einer etwas besseren Korrelation der Werte mit dem "Goldstandard" führten, aber dennoch keineswegs befriedigend waren.

Erst die mehrfache Wiederholung dieses Testes beim gleichen Patienten mit verschiedenen Testmahlzeiten hat dann zu dem überraschenden Ergebnis geführt, dass es entscheidend darauf ankommt, dass die ^{13}C -Octansäure in freier Form an das Protein eines Eigelbs gebunden ist und dabei nicht in Form eines Salzes mit einem anorganischen Kation gebunden sein darf. Die früheren Untersuchungen mit einem Omelett haben aber wegen der einfacheren Handhabung die ^{13}C -Octansäure in Form des Natriumsalzes verwendet. Dabei hat man aber nicht erkannt und berücksichtigt, dass nur die freie Octansäure rasch absorbiert wird. Die Ergebnisse mit dem Salz sind somit nicht vergleichbar.

Die eingehenden weiteren Untersuchungen haben dann weiterhin zu dem Ergebnis geführt, dass bei Verwendung der freien ^{13}C -Octansäure in an Eigelb gebundener Form eine optimale Andauung im Magen stattfindet, so dass bei gesunden Personen diese Testmahlzeit in relativ kurzer Zeit in den Duodenum abgeleitet wird, wo dann die ^{13}C -Octansäure über das Portalsystem in die Leber transportiert und dort zu $^{13}\text{CO}_2$ oxidiert wird. Das so gebildete $^{13}\text{CO}_2$ wird dann in der ausgeatmeten Atemluft mittels IRMS gemessen. IRMS (Isotopic Ratio Mass Spectrography) ist inzwischen die empfindlichste und beste Methode zur Bestimmung von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft.

Die optimierte Testmahlzeit besteht somit jetzt aus einem Spiegelei, in welches die freie ^{13}C -Octansäure eingerührt wird, danach zusammen mit einer Scheibe Toastbrot, 5 bis 10 g Margarine oder Butter verzehrt wird, woraufhin 150 ml Wasser oder Kaffee getrunken werden. Die Menge an ^{13}C -Octansäure beträgt im allgemeinen 40 bis 100 mg. Geeignet ist beispielsweise zu 99% angereicherte ^{13}C -Octansäure, die von E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc., Wilmington, Delaware, USA, hergestellt wird. Dabei hat sich weiter

hin gezeigt, dass auf die von Ghoo et al., Loc. Cit. geforderten aufwendigen körperbezogenen Umrechnungsfaktoren wie Bodyindex verzichtet werden kann, da diese bei der Berechnung der Magenentleerung eine wesentlich geringere Rolle spielen als der Schwankungsbereich zwischen der normalen - verzögerten

5 - stark verzögerten Magenentleerung. Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird durch Änderung der Dosierung nur die Höhe der Kurve, nicht aber der zeitliche Verlauf der Metabolisierung und somit der Zeitpunkt der Maximierung beeinflusst. Aus den anliegenden Kurven und Daten vom Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung bei fünf verschiedenen Patienten zeigt, dass bei normaler Magen-

10 entleerung das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung bei $> 2,9$ h und die Halbwertszeit bei < 90 min liegt (vgl. Nr. 1). Bei verzögerter Magenentleerung liegt das Maximum bei 2,9 bis 2,5 h und die Halbwertszeit zwischen 90 und 120 min (vgl. Nr. 2 und 3). Bei stark verzögerter Magenentleerung liegt das Maximum bei $< 2,5$ h und die Halbwertszeit bei > 120 min (vgl. Nr. 4). Bei einer etwas schnelleren Magenentleerung liegt das Maximum bei $> 2,9$ h und die Halbwertszeit bei < 90 h (vgl. Nr. 5).

15

Diese Werte wurden bei den gleichen Patienten verglichen mit den Ergebnissen der einmaligen Szintographie nach Siegel und zeigten nur eine relativ gute Übereinstimmung.

20 Wiederholung bei gleichen Patienten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zeigte hingegen eine wesentlich bessere Übereinstimmung, was sich aus den obigen Erläuterungen erklärt.

Da es nur bei dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich und zumutbar ist, beim selben Patienten den selben Test mehrfach durchzuführen, wurde erstmals

25 festgestellt, dass die Reproduzierbarkeit sehr hoch ist und dass die Testergebnisse somit sehr viel enger beieinander liegen als es der Vergleich mit dem "Goldstandard" erwarten ließ. Die früher beobachteten Datenabweichungen von Ergebnissen verschiedener Verfahren beruhen somit nicht unbedingt auf Fehlern der Verfahren, sondern vielmehr auf Fehlerquellen beim "Goldstandard" und ei-

30 ner nicht optimierten Testmahlzeit.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit in mehrfacher Hinsicht dem "Goldstandard" überlegen: es wird auf die Applikation einer radioaktiven Substanz verzichtet, was beispielsweise bei schwangeren und stillenden Frauen sowieso nicht zulässig ist. Weiterhin muss der Patient nicht ruhig zwischen den Messgeräten für Radioaktivität sitzen. Es genügt vielmehr, wenn er alle 12 Minuten Proben seiner Atemluft in Auffanggeräte einbläst. Hierfür sind beispielsweise die sogenannten Vakutainer® besonders geeignet. Diese Proben der ausgeatmeten Atemluft können dann in einem Zentrallabor mit der entsprechend empfindlichen IRMS-Ausrüstung gemessen und ausgewertet werden.

Abweichungen von normalen Zeiten der Magenentleerung können Hinweise liefern auf die verschiedensten Krankheiten wie Gastritis, gastrische Karzinome, Diabetes (Ketoacidose und Gastroparese), Hypothyroidismus, Uremie, Hyperkalemie, Hypercalcemia, hepatitisches Koma, Magenoperationen wie postoperativer Ileus, Vagotomie oder Resektion des Magens sowie neurologische Störungen des zentralen Nervensystems oder Schädigungen durch anticholinergische oder opioide Arzneimittel, trizyklische Antidepressiva etc. Eine zu schnelle Entleerung ist andererseits der Hinweis auf das Zollinger-Ellison-Syndrom, Vagotomie und Pyloroplastie/Antrectomie, Einfluss von Drogen wie Casaprid, Domperidone, Metoclopramid etc. Ungeeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren eigentlich nur bei Erkrankungen von Leber oder Pankreas sowie bei Duodenum-Reflux. Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist hingegen, dass es wegen der unproblematischen Wiederholbarkeit auch zur Verlaufskontrolle von Therapien eingesetzt werden kann.

Es steht somit jetzt eine einfache, den Patienten wenig belastende und preiswerte Bestimmungsmethode zur Verfügung, die aus diesem Grund auch häufiger zur Anwendung kommen kann als der bisherige "Goldstandard".

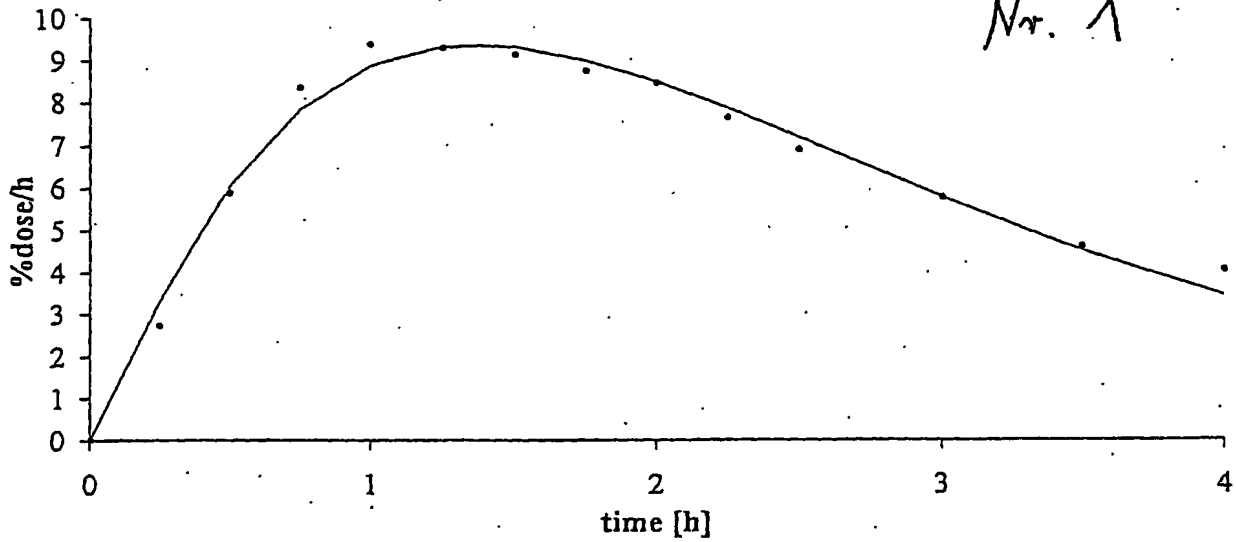
Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung durch orale Applikation einer Testsubstanz und Messung der Verweilzeit im Magen, dadurch gekennzeichnet, dass vor und nach der oralen Applikation von freier ^{13}C -Octansäure zusammen mit einer standardisierten Testmahlzeit der Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft bestimmt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Testmahlzeit besteht aus einem Spiegelei, in welches die freie ^{13}C -Octansäure eingerührt wird, danach zusammen mit einer Scheibe Toastbrot, 5 bis 10 g Margarine oder Butter verzehrt wird, woraufhin 150 ml Wasser oder Kaffee getrunken werden.

Zusammenfassung

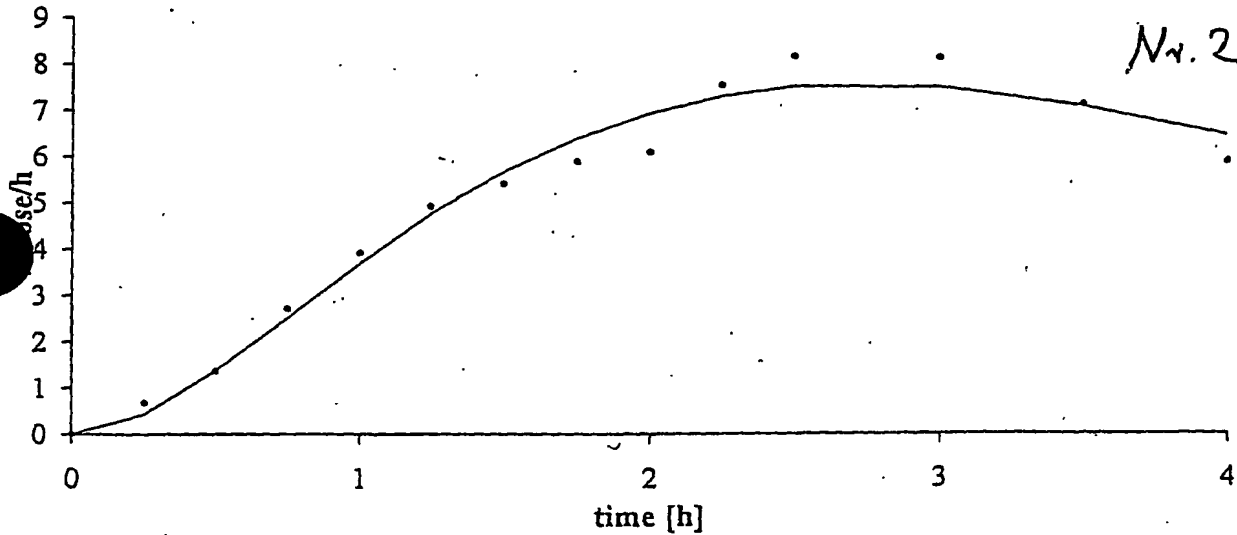
Das Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung durch orale Applikation einer Testsubstanz und Messung der Verweilzeit im Magen besteht darin, dass vor und nach der oralen Applikation von freier ^{13}C -Octansäure zusammen mit einer standardisierten Testmahlzeit der Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgeatmeten Atemluft bestimmt wird.

Nr. 1



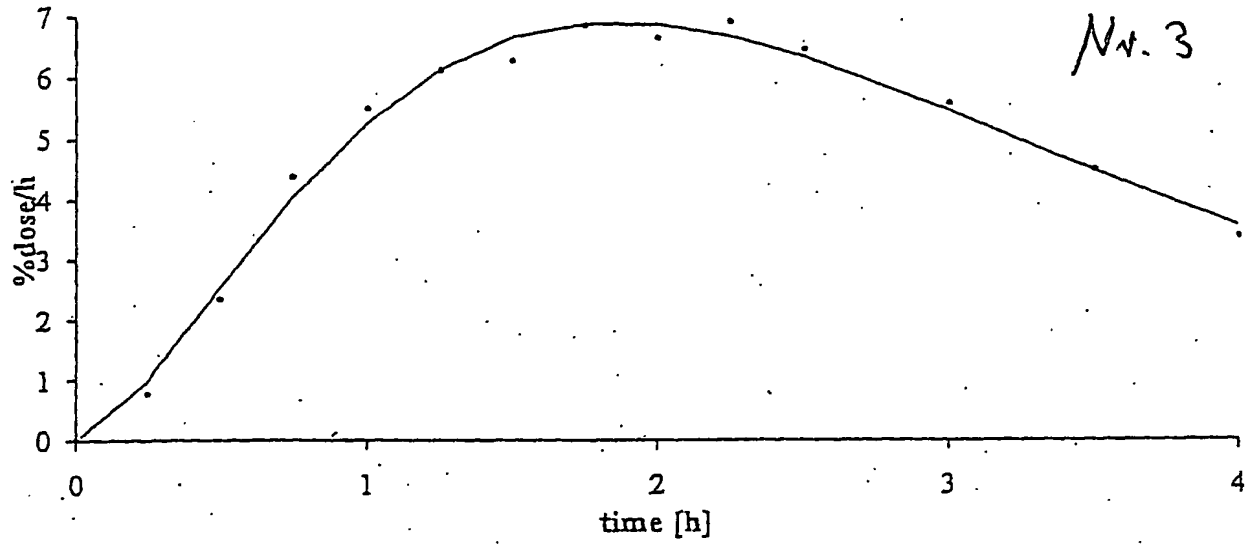
	normal	delayed	very delayed	patient
GEC	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	3,05
t _{1/2} (min)	< 90	90 - 120	> 120	52
t _{lag}				17

Nr. 2

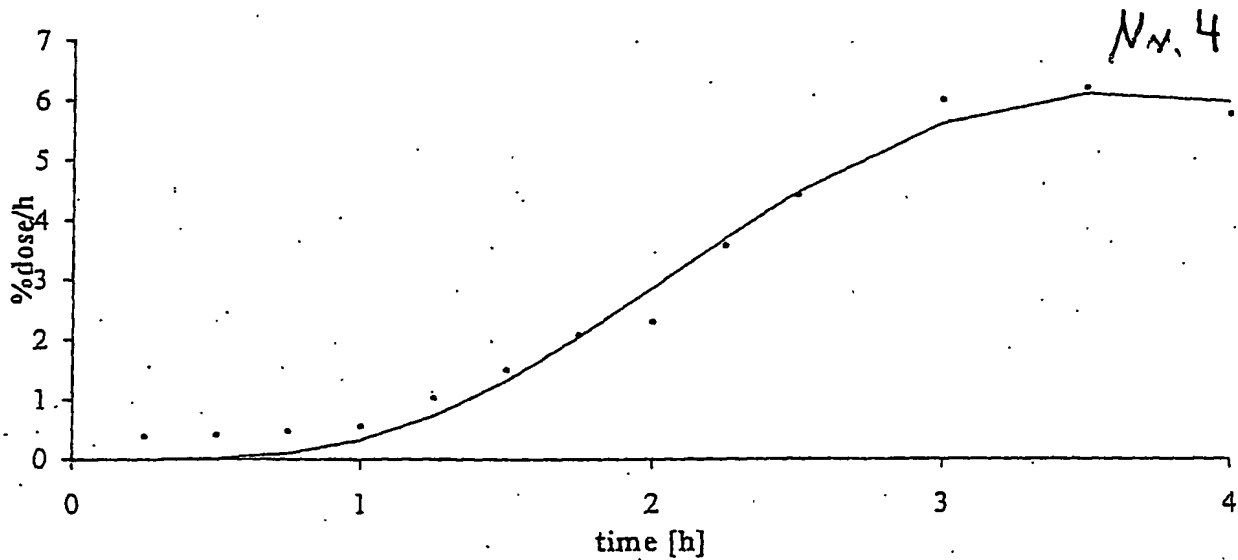


	normal	delayed	very delayed	patient
GEC	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	2,01
t _{1/2} (min)	< 90	90 - 120	> 120	52
t _{lag}				104

-2/3-

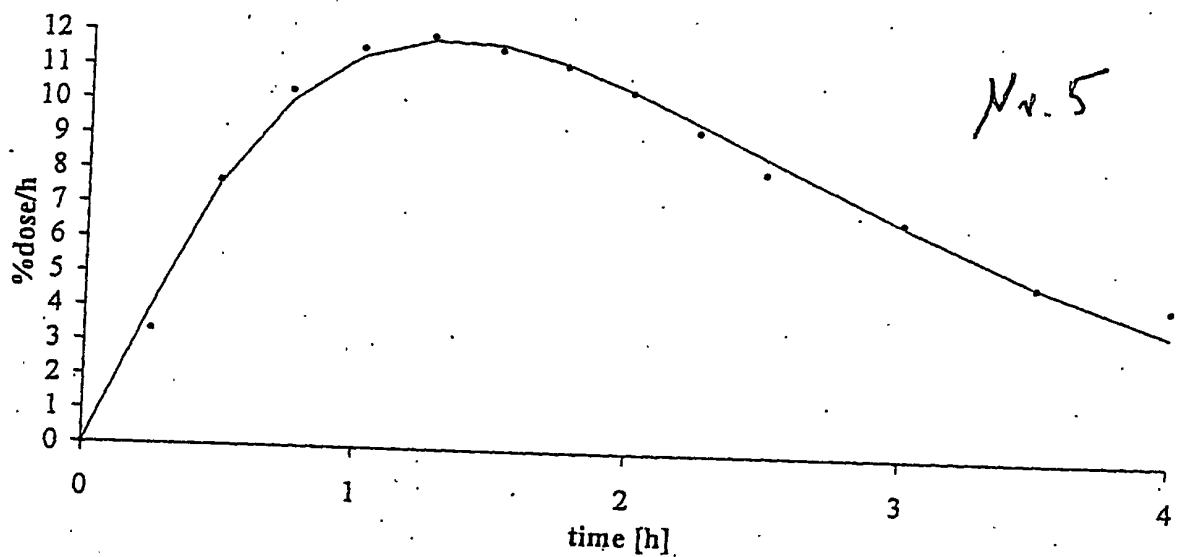


	normal	delayed	very delayed	patient
GEC	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	2,59
t _{1/2} (min)	< 90	90 - 120	> 120	87
t _{lag}				48



	normal	delayed	very delayed	patient
GEC	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	0,31
t _{1/2} (min)	< 90	90 - 120	> 120	176
t _{lag}				161

- 3/3 -



	normal	delayed	very delayed	patient
GEC	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	
t _{1/2} (min)	< 90	90 - 120	> 120	3,38
t _{lag}				15